

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫ 公開特許公報(A)

平3-118309

⑬ Int. Cl.⁵A 61 K 6/00
6/02
6/027
6/08

識別記号

Z

庁内整理番号

7019-4C
7019-4C
7019-4C
7019-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月20日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全7頁)

⑮ 発明の名称 歯科用組成物

⑯ 特 願 平1-255982

⑰ 出 願 平1(1989)9月29日

⑱ 発 明 者 土 谷 裕 彦 奈良県奈良市敷島町2-546-37
 ⑱ 発 明 者 鳥 居 光 男 大阪府吹田市千里山東2-17
 ⑱ 発 明 者 今 里 聡 大阪府吹田市千里山高塚12-1
 ⑲ 出 願 人 株 式 会 社 ク ラ レ 岡山県倉敷市酒津1621番地
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 本 多 堅

明 細 書

1. 発明の名称

歯科用組成物

2. 特許請求の範囲

- 1) 抗菌剤として水に対して難溶性のフェノール系化合物を含有することを特徴とする歯科用組成物。
- 2) 重合性単量体、重合開始剤および水に対して難溶性のフェノール系抗菌剤を含有することを特徴とする歯科用組成物。
- 3) 該フェノール系抗菌剤が5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール、2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)またはそれらの混合物である請求項第1項または第2項記載の歯科用組成物。
- 4) 該フェノール系抗菌剤が歯科用組成物に対して0.1~4重量%含有され、該抗菌剤の溶出量が少ないことを特徴とする請求項第1項、第2項または第3項記載の歯科用組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗菌剤を含有する歯科用組成物に関するものである。特に、歯科用コンポジットレジン、歯科用接着剤、義歯床用レジン、常温重合型即時重合●レジン、小窩裂溝充填材、歯科用セメント等の口腔内に露出した状態で使用される抗菌剤を含有する歯科用組成物に関するものである。

(従来の技術)

歯牙の代表的な疾患であるウ蝕は微生物によつて産生される酸によりエナメル質が溶解されることによつて発症する。なかでもミュータンス菌(*Streptococcus mutans*)はウ蝕発生の重要な原因菌として挙げられている。また、歯周組織の疾患である歯周炎も口腔内細菌が原因となつて発症するとされている。すなわち、いずれの疾患の予防にも口腔内細菌により歯質表面に形成される歯垢の形成を防ぐこと、あるいは速やかに除去することが重要とされており、このため歯質の表面に形成される歯垢の除去のために歯磨きの励行が推奨されている。

一方、有機材料でウ蝕部分の充填修復や欠損部の補綴処置（例えば、義歯）を行うと有機材料の表面に歯垢が形成され易いので、歯科用材料表面に形成される歯垢の除去が二次ウ蝕や歯周炎の防止に重要とされている。

エナメル質の耐酸性の向上によるウ蝕の予防法として、酸性フッ素リン酸液の塗布やフッ化ジアミン銀の塗布が行われている。しかし、口腔内に露出してくる歯科用材料表面に形成される歯垢によつて引き起こされるウ蝕や歯周炎を防ぐ方法は未だ明らかではない。本発明と同様に抗菌剤を含有する歯科材料に関して、クロルヘキシジンを配合したコンポジットレジン〔竹村金造ら、日本歯科保存学会誌、第26巻第2号540～547ページ（1983年）〕やメトロニダゾールを配合したリン酸カルシウム系セメント〔岩久正明ら、日本歯科保存学会誌、第30巻第5号1444～1448ページ（1987年）〕などの報告もある。しかし、いずれの抗菌剤も水に対する溶解性が高いので、抗菌剤が歯科用材料から短期間に徐放してしまい、抗菌

(3)

本発明による歯科用組成物は、該組成物に対する歯垢の付着抑制能を有し、かつ抗菌剤の溶出が少なくその効果が持続するものである。

なお、本発明での水に対する難溶性とは溶質1gまたは1mlを溶かすのに要する水が10000ml以上必要であることを意味する。

本発明に使用するフェノール系抗菌剤は5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール、2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)またはこれらの混合物である。また、当該組成物中の濃度は0.1～4重量％が好適である。濃度が0.1重量％以下の場合にはミュータンス菌(*Streptococcus mutans*)に対する明確な抗菌性がない。一方、4重量％以上含む場合には組成物の抗菌性は認められるが、当該抗菌剤の歯科用組成物からの溶出量が多くなり、口腔内細菌叢への影響が懸念される。

本発明の歯科用組成物としては歯科用コンポジットレジン、歯科用接着剤、小窩型溝充填材、義歯床用レジン、暫間修復用レジンおよび歯科用セ

(5)

効果の持続の点では満足できるものでない。

（発明によつて解決すべき課題）

歯科用組成物より抗菌剤が溶出することは歯科用組成物表面だけでなく、その周囲の口腔内細菌叢への影響が懸念される。したがつて、本発明の第1の解決すべき課題は、歯科用組成物から抗菌剤が短期間に溶出し難い組成物を提供することである。第2の課題は、歯科用組成物表面に形成される歯垢の付着のみを抑制するとともに、その周囲（組成物表面以外）での口腔内細菌の発育阻止を引き起こさないような組成物を提供することである。

（課題を解決するための手段）

本発明者らは抗菌剤の溶出が少なくかつ持続的に抗菌性が発揮され、歯科用組成物表面に対しミュータンス菌(*Streptococcus mutans*)による歯垢の付着を抑制する歯科用組成物について鋭意検討した結果本発明に至つた。

すなわち、抗菌剤として水に対して難溶性のフェノール系化合物を含有する歯科用組成物である。

(4)

メント等が挙げられる。

上記した歯科用組成物は、重合性単量体、有機ポリマー、重合開始剤、充填剤および無機の反応性化合物等を、その目的に応じて適宜組合せて構成される。以下にその主要な構成成分について説明する。

本発明において用いられている重合性単量体としては α -シアノアクリル酸、(メタ)アクリル酸、ウレタン(メタ)アクリル酸、クロトン酸、桂皮酸、ソルビン酸、マレイン酸、イタコン酸などの1価又は2価アルコールとのエステル類さらに、N-イソブチルアクリルアミドのような(メタ)アクリルアミド類、酢酸ビニルなどのようなカルボン酸のビニルエステル類、ブチルビニルエーテルのようなビニルエーテル類、N-ビニルピロリドンのようなモノ-N-ビニル化合物、スチレン誘導体などが挙げられるが特に下記のような一官能性、多官能性の(メタ)アクリル酸エステル類およびウレタン(メタ)アクリル酸エステル類が好適である。なお本発明では(メタ)アクリ

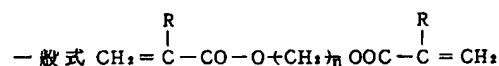
(6)

ル酸によりアクリル酸とメタアクリル酸を示すものとする。

(i) 一官能性

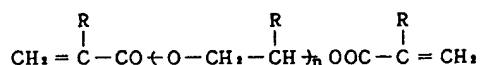
(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸*n*-もしくは*i*-プロピル、(メタ)アクリル酸*n*-、*i*-もしくは*t*-ブチル、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレートなど。

(ii) 二官能性



〔ここで *n* は 3~20 の整数、R は水素またはメチル基を表わす。〕

で示される化合物。例えばプロパンジオール、ブタンジオール、ヘキサジオール、オクタンジオール、ノナンジオール、デカンジオール、エイコサンジオールなどのジ(メタ)アクリレート類、一般式が

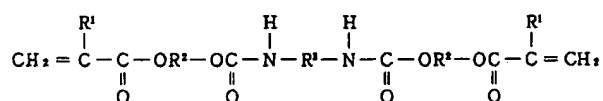


〔ここで *n* は 1~14 の整数、R は水素またはメチ

(7)

(iv) ウレタン(メタ)アクリレート系

ヒドロキシル基を有する(メタ)アクリレート単量体 2 モルとジイソシアネート 1 モルの反応生成物、両末端 NCO のウレタンプレポリマーとヒドロキシル基を有する(メタ)アクリレート単量体の反応生成物などが挙げられ、かかる反応生成物の構造は、次式に示すものが挙げられる。



〔ここで R¹ は水素またはメチル基、R² はアルキレン基、R³ は有機残基である。〕

具体的なものとして特公昭 51-36960 号に記載されている 2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネートとメタクリル酸オキシプロピルとの反応生成物、特公昭 55-33687 号に記載されている両末端イソシアネートのウレタンプレポリマーとメタクリル酸-2-オキシエチルとの反応生成物が挙げられる。また、特開昭 56-152408 号に開示されているような四官能性のモノマーも用い

(9)

ル基を表わす。〕

で示される化合物。例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ドデカエチレングリコール、テトラデカエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、テトラデカプロピレングリコールなどのジ(メタ)アクリレート類の他、グリセリンジ(メタ)アクリレート、2,2-ビス〔4-(3-メタクリロイルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル〕プロパン(Bis-GMA)、ビスフェノール A ジメタクリレート、ネオペンチルグリコールジ(メタ)アクリレート、2,2'-ジ〔4-メタクリロキシポリエトキシフェニル〕プロパン(1 分子中にエトキシ基 2~10)、1,2-ビス〔3-メタクリロキシ-2-ヒドロキシプロポキシ〕ブタンなど。

(ii) 三官能性以上

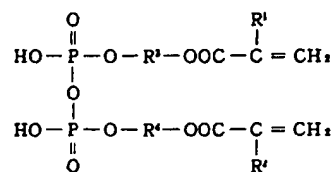
トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレート、ペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなど。

(8)

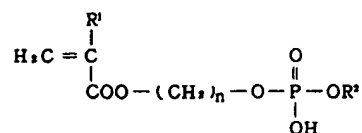
られる。

重合性単量体として、歯科用組成物に用いることが公知のリン酸基、カルボキシル基のごとき酸性基を有する化合物も用いることができる。これらの例を以下に示す。

(i) リン酸基を含むもの



〔R¹、R² は水素又はメチル基、R³、R⁴ は有機残基。〕

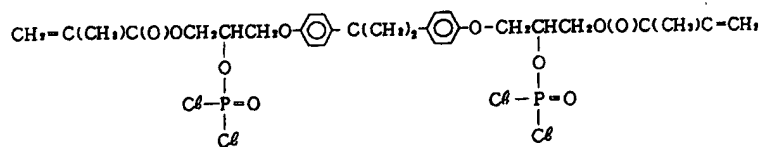


〔R¹ は水素又はメチル基、R² は水素又はフェニル基〕

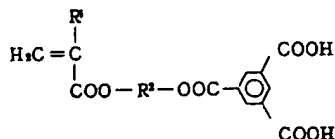
(ii) 側鎖として水酸基を有する(メタ)アクリル酸エステルとリン酸クロライドとの反応生成物。

(10)

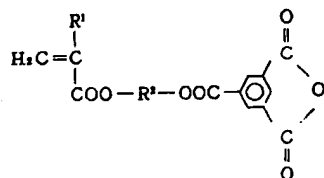
例えば次式に示されるようなものがある。



(iii) カルボキシル基を有するもの



及びその無水物



〔R¹は水素又はメチル基、R²は有機残基〕

例えば4-メタクリロイルオキシエチルトリメレート無水物がある。

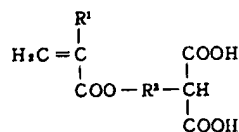
(11)

イケイ酸ガラス、バリウムボロアルミノシリケートガラス、アルミナケイ酸ガラス、ストロンチウムボロアルミノシリケートガラス、合成シリカ、チタニウムシリケートガラスなどが挙げられる。

本発明において使用する無機充填剤には表面処理をして用いることが望ましい。表面処理剤としてはア-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、ビニルトリクロロシラン、ビニルトリエトキシシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリアセトキシシランおよびビニルトリ(メトキシエトキシ)シラン等の有機ケイ素化合物が用いられ、シラン化は、通常の方法により行われる。

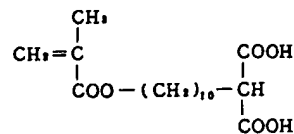
重合開始剤としてはベンゾイルパーオキシサイド-芳香族第3級アミン系、クメンハイドロパーオキシサイドなどの過酸化物、トリブチルボラン、芳香族スルフィン酸(またはその塩)-芳香族第2級または第3級アミン-アシルパーオキシサイド系などが挙げられる。更にカンファ-キノ、カンファ-キノ-第3級アミン系、カンファ-キノ-過酸化物、カンファ-キノ-アルデヒド系、

(12)



〔R¹は水素又はメチル基、R²は有機残基〕

例えば



本発明において充填材(フイラー)は石英粉末、アルミナ粉末、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、フルオロアルミノシリケートガラス、硫酸バリウム、酸化チタン、ジルコニア粉末、ガラス粉末、超微粒子シリカおよび有機成分と無機成分を含有する有機複合フイラーなどを用いることができる。また、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル等のポリマー粉末などが必要に応じて添加される。かかるガラスとしてはシリカガラス、ソーダ石灰ケイ酸ガラス、ホ

(12)

カンファ-キノ-メルカプタン系、アシルフォスフィンオキシサイドなどの光重合開始剤を挙げることができる。また、紫外線照射による光重合を行う場合にはベンゾインメチルエーテル、ベンジルジメチルケタール、ベンゾフェノン、2-メチルチオキサントン、ジアセチル、ベンジル、アゾビスイソブチロニトリル、テトラメチルチウラムジスルフィドなどが好適である。

また、本発明の組成物には、所望により、重合禁止剤、着色剤、蛍光剤、紫外線吸収剤等を添加することができる。

以下に用途の代表例をあげて組成の概略を説明する。

1) 歯科用コンポジットレジン

歯科用コンポジットレジン(重合性単量体、粉末状の充填剤(フイラー)および重合開始剤を主要な構成成分とし、粉剤-液剤の2包装または1包装のペースト状として提供される。

2) 歯科用接着剤および小窩裂溝充填材

歯科用接着剤および小窩裂溝充填材として一般

(13)

に用いられているものは、重合性単量体と重合開始剤からなり場合によりフィラーが加えられていることもある。また、ポリマーまたはプレポリマーを溶剤に溶解して提供されることもある。

本組成物においては、前記した酸性基を有する重合性単量体を重合性単量体の一部として使用すると、歯牙と金属又は他の歯科用修復材との接着を一段と改善することができる。

3) 義歯床用レジンおよび暫間修復用レジン

義歯床用レジンおよび暫間修復用レジン(常温重合型即時重合レジン)の構成成分としては(メタ)アクリル系重合体粉末と(メタ)アクリル系重合性単量体からなる歯科用組成物が一般的である。また義歯床用レジンとしては、ポリエーテルサルホン、ポリサルホン、ポリカーボネート、ポリエステルカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリメチルペンテン-1透明ナイロン、ポリアリレート、ポリエチレンテレフタレート、透明ABSなどのポリマーも用いられている。

(15)

する粉末と不飽和カルボン酸の重合体もしくは2種以上の共重合体の粉末もしくは水溶液からなる歯科用組成物。

以下実施例で発明を説明する。

実施例1~8および比較例1~8

市販の歯科用材料に抗菌剤として5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノールあるいは2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)を所定量を添加し、均一に混合して実施例1~8(表1)の組成物を調整した。また、抗菌剤を添加しないものを比較例1~8とした。

抗菌性の確認は下記の手順で試験片への菌の発育阻止と菌の発育阻止斑の観察を行つた。

1) 試験片の作製方法

エチレンオキサイドガス滅菌した組成物をテフロン製の型に填入、硬化して直径10mm厚さ2mmの円盤上の試験片を作製した。

2) 抗菌性の判定

調整したBHI(ブレインハートインヒュージョン)寒天平板上に、一夜培養したミュータンス菌

(17)

本発明においては、上記した有機化合物を主要成分とする組成物のほか、下記に説明する無機の反応性化合物を主要成分とする組成物も使用できる。

4) 歯科用セメント

(1) グラスアイオノマーセメント

粉剤、液剤を成分とし、フルオロアルミノシリケートガラス粉末とアクリル酸とイタコン酸共重合体および酒石酸等からなる組成物。

(2) カルボキシレートセメント

酸化亜鉛、酸化マグネシウム、ポリカルボン酸を含む粉末とポリカルボン酸からなる歯科用組成物。

(3) リン酸亜鉛セメント

酸化亜鉛、酸化マグネシウム、シリカ、アルミナ、酸化ビスマス、酸化ルビジウム等からなる粉末と正リン酸、リン酸アルミニウム等からなる歯科用組成物。

(4) リン酸カルシウム系セメント

リン酸三カルシウム $[Ca_3(PO_4)_2]$ を主成分と

(16)

(*Streptococcus mutans* MT8148株)培養菌液を塗布した。その上に試験片を置き37℃48時間培養した後、試験片への菌の付着状況と試験片周囲の発育状況を観察した。判定は以下の基準で行い判定結果を表1に示す。

イ) 組成物表面での菌の発育阻止状況

— : 試験片直下の寒天平板上に菌の発育阻害が全く認められない。平板上に菌は均一に発育している。

± : 試験片直下の寒天平板上に菌の発育阻害効果が少し認められる。

++ : 試験片直下の寒天平板上に菌の発育がほとんど認められない。

+++ : 試験片直下の寒天平板上に菌の発育が全く認められない。

ロ) 発育阻止斑の発現状況

— : 試験片周囲には菌の発育阻止斑が全く認められない。

± : 試験片周囲には幅約1mm未満のリング状の発育阻止斑が認められる。

(18)

＋：試験片周囲には幅約 1 mm 以上 2 mm 以下のリング状の発育阻止斑が認められる。

++：試験片周囲には幅約 2 mm を超える発育阻止斑が認められる。

3) 抗菌性効果

本発明による歯科用組成物は、歯垢形成の原因となるミュータンス菌の歯科用組成物表面への付着のみを抑制し、歯科用組成物周囲での菌の発育は抑制しない。このことは表 1 に示される実施例 1～8 の抗菌性試験において寒天平板上に置かれた当該歯科用組成物の周囲に発育阻止斑（抗菌斑）が現われないこと、および当該歯科用組成物表面と寒天平板接触面に菌の発育が認められないことで証明される。これに対して、同じく表 1 に示されるように当該抗菌剤を含まない歯科用組成物の比較例 1～8 は発育抑制効果が不十分であつた。

以下余白

(19)

表 1

実施例No.	歯 科 用 組 成 物	当該抗菌剤の種類	当該抗菌剤の添加濃度（重量％）	寒天平板上の菌の発育状態	
				阻止斑の有無	歯科用組成物表面への発育阻止状況
実施例 1	コンポジットレジン クリアファイルⅡ、（クラレ）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 2	接着剤 パナビア EX、（クラレ）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 3	義歯床用レジン アクロン、（而至）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 4	常温重合型即時重合●レジン ユニファスト、（而至）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 5	ガラスイオノマー、フジアイオノマーセメントタイプⅡ、（而至）	抗菌剤 1	2	++	++
実施例 6	カルボキシレートセメント リブセネラ、（而至）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 7	リン酸亜鉛セメント エリートセメント、（而至）	抗菌剤 1	2	—	＋
実施例 8	リン酸カルシウム系セメント アパタイトシーラー、（三金）	抗菌剤 1	2	—	＋
比較例 1	コンポジットレジン クリアファイルⅡ、（クラレ）	—	—	—	—
比較例 2	接着剤 パナビア EX、（クラレ）	—	—	—	—
比較例 3	義歯床用レジン アクロン、（而至）	—	—	—	—
比較例 4	常温重合型即時重合●レジン ユニファスト、（而至）	—	—	—	—
比較例 5	ガラスイオノマー、フジアイオノマーセメントタイプⅡ、（而至）	—	—	—	—
比較例 6	カルボキシレートセメント リブセネラ、（而至）	—	—	—	—
比較例 7	リン酸亜鉛セメント エリートセメント、（而至）	—	—	—	—
比較例 8	リン酸カルシウム系セメント アパタイトシーラー、（三金）	—	—	—	—

抗菌剤 1：5-クロロ-2-（2,4-ジクロロフェノキシ）フェノール

実施例 9～13 および 比較例 9～11

1) 試験片の組成および試験方法

ビスフェノール A ジグリシジルメタクリレート (Bis-GMA) 70 重量部とトリエチレングリコールジメタクリレート 30 重量部の混合物に対し、d8-カンファキノンを 0.2 重量●%、ジメチルアミノエチルメタクリレート 0.3 重量●%、ジブチルヒドロキントルエン 0.05 重量●% を添加して重合性単量体を調整した。ついで重合性単量体 17 重量●% にアーマタクリロキシプロビルトリメトキシシランで表面処理した石英粉を 83 重量●% を混合してペーストとした。ペーストに抗菌剤として 5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノールあるいは 2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)の所定量を添加し、均一に混合して実施例 9～13 (表 2) の組成物を調整した。

抗菌剤を添加しないものを比較例 9 とし、抗菌剤としてクロルヘキシジンと同様な方法で添加したものを比較例 10 とした。(表 2)

(21)

表 2

実施例 No.	抗菌剤	添加量 (重量%)	斑阻の有無	歯科用組成物表面への発育阻止状況	溶出量 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
実施例 9	抗菌剤 1	0.1	—	+	ND
実施例 10	抗菌剤 1	0.5	—	+	0.01
実施例 11	抗菌剤 1	1	—	+	0.03
実施例 12	抗菌剤 1	4	+	+	0.3
実施例 13	抗菌剤 2	1	+	+	0.3
比較例 9	—	—	—	—	ND
比較例 10	クロルヘキシジン	1	+	+	2.1
比較例 11	抗菌剤 1	10	+	+	1.0

抗菌剤 1: 5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール

抗菌剤 2: 2,2'-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)

ND: 検出不能 (検出限界を超える。)

(23)

実施例 1～8 と同じ方法で試験片への菌の付着状況および試験片周囲での菌の発育抑制の発現状況を調べた。また、試験片からの抗菌剤の溶出を下記の方法で測定した。

イ) 溶出量の測定方法

試験片を蒸留水中 12 ml に 5 日間浸漬し、該蒸留水を高速液体クロマトグラフィーで測定し水に対する抗菌剤の溶出量を測定した。

2) 抗菌性効果および溶出性

実施例 9～13 の場合は、試験片表面へのミュータンス菌の付着が明確に抑制されること、および試験片周囲に発育阻止斑が表れないことで示されるように、組成物表面にて抗菌性を有しかつ抗菌剤の水への溶出が少ないことがわかった。また、当該抗菌剤の添加において、添加量が 4 重量% を超えると水への溶出量が多くなることもわかった。

以下余白

(22)

(発明の効果)

本発明の組成物は水に対する溶出性は少なく、かつ、ウ蝕の原因となるミュータンス菌の組成物表面への付着および発育を抑制するすぐれた歯科用組成物である。

特許出願人 株式会社 クラレ
代理人 弁理士 本多 堅

(24)